


Method for synthesizing labelled compounds**Patent number:** JP11508923T**Publication date:** 1999-08-03**Inventor:****Applicant:****Classification:****- International:** C07B59/00; C07H5/02; C07B59/00; C07H5/00; (IPC1-7): C07H5/02; C07B59/00; C07M5/00**- european:** C07B59/00; C07H5/02C**Application number:** JP19970539361T 19970430**Priority number(s):** WO1997BE00056 19970430; BE19960000388 19960502**Also published as:** WO9742203 (A1)
EP0836609 (A1)
US6172207 (B1)
BE1010280 (A)
EP0836609 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP11508923T

Abstract of corresponding document: **US6172207**

A process and a device for synthesizing labeled compounds. The process involves preparing a labeling agent, labeling a precursor with the labeling agent, where the precursor is a protected substrate, and deprotecting the labeled precursor to convert the labeled precursor to a labeled compound by passing the labeled precursor through a solid support in a column or a cartridge. The process may be used to convert labeled tetraacetylfluoroglucose (TAFg) to labeled fluoro-deoxy-glucose (FDG) for use in nuclear medical imaging. The process is more rapid than conventional methods and is performed at room temperature rather than high temperature for conventional technology.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-508923

(43) 公表日 平成11年(1999) 8月3日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

C 0 7 H 5/02

C 0 7 H 5/02

C 0 7 B 59/00

C 0 7 B 59/00

// C 0 7 M 5:00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 21 頁)

(21) 出願番号 特願平9-539361
 (86) (22) 出願日 平成9年(1997) 4月30日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 12月26日
 (86) 国際出願番号 PCT/BE 97/00056
 (87) 国際公開番号 WO 97/42203
 (87) 国際公開日 平成9年(1997) 11月13日
 (31) 優先権主張番号 9600388
 (32) 優先日 1996年5月2日
 (33) 優先権主張国 ベルギー (BE)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), JP, US

(71) 出願人 コインシデンス エス. アー.
 ベルギー国, ベー4000 リエージュ, バッ
 ト. ベ30, サルト ティルマン
 (71) 出願人 ユニフェルシテ リーブル デ ブリュッ
 セル
 ベルギー国, ベー1050 ブリュッセル, ア
 フェニユ エフ. デー. ルズベルト 50
 (71) 出願人 ユニフェルシテ デ リエージュ
 ベルギー国, ベー4000 リエージュ, プラ
 セ ドゥ イクスイクス ウー 7
 (74) 代理人 弁理士 白浜 吉治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラベル化化合物を合成する方法及び装置

(57) 【要約】

同位元素でラベル化された化合物の合成方法を開示する。この方法は、ラベル化剤を調製し、保護基を有する基質の形で先駆物質をラベル化し、これを予備精製するとともに保護基を除去、得られた化合物の最終溶液を形成する工程から成る。ラベル化先駆物質をラベル化化合物に変換する脱保護基工程は、カラムまたはカートリッジ中の固形相において直接行われる。上記方法に従ってラベル化化合物を合成するための装置をも開示する。

【特許請求の範囲】

1. 同位元素でラベル化された化合物を合成するための、
 - ラベル化剤を調製し、
 - 保護基を有する基質の形態をとる先駆物質をラベル化し、
 - 予備精製し、
 - 脱保護基処理し、
 - 最終溶液を調剤する

工程から成る方法において、ラベル化された先駆物質をラベル化化合物に変換する脱保護基工程を、カラムまたはカートリッジに収容された固形担体で直接行うことを特徴とする前記方法。

2. ラベル化化合物が、2 - [^{18}F] フルオロ - 2 - デオキシ - D - グルコース (FDG) であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

3. いわゆるSPE (固相抽出, Solid Phase Extraction) 技術において使用されるような市販のカラムまたはカートリッジを使用することを特徴とする請求の範囲第1項または第2項に記載の方法。

4. 脱保護基工程を、予備精製と共用の固形担体カラムまたはカートリッジにおいて直接行うことを特徴とする請求の範囲第1項から第3項までのいずれか1項に記載の方法。

5. 固形担体が、順相、逆相または中間相の極性タイプであることを特徴とする請求の範囲第1項から第4項までのいずれか1項に記載の方法。

6. 固形担体が、低極性の担体であることを特徴とする請求の範囲第1項から第5項までのいずれか1項に記載の方法。

7. 脱保護基工程を、イオン交換相タイプの、またはイオン交換相タイプと1つまたは2つ以上の順相または逆相タイプと

の混合タイプの固形担体で行うことを特徴とする請求の範囲第1項から第4項までのいずれか1項に記載の方法。

8. 脱保護基工程を、C18、C8、tC18、NH₂、ジオール、ポリスチレンジビニルベンゼン (SDB) タイプのカラムまたはカートリッジ、またはW

a t e r s O A S I S H L B抽出カートリッジで行うことを特徴とする請求の範囲第1項から第6項までのいずれか1項に記載の方法。

9. 使用されるカートリッジまたはカラムが、50mg～10gの、好ましくは200～800mgの固形担体を収容していることを特徴とする請求の範囲第1項から第8項までのいずれか1項に記載の方法。

10. 固形担体が、顆粒、膜、シート及び／または毛管の形態を呈することを特徴とする請求の範囲第1項から第9項までのいずれか1項に記載の方法。

11. 先駆物質の脱保護基工程において、固形担体に前記脱保護基を可能にする、または促進する物質を含浸させることを特徴とする請求の範囲第1項から第10項までのいずれか1項に記載の方法。

12. 脱保護基処理をけん化によって行うことを特徴とする請求の範囲第1項から第11項までのいずれか1項に記載の方法。

13. 前記けん化をNaOH水溶液を利用して行うことを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

14. 前記けん化を酸性加水分解によって行うことを特徴とする請求の範囲第1項から第11項までのいずれか1項に記載の方法。

15. 前記加水分解をHCl水溶液で行うことを特徴とする

請求の範囲第14項に記載の方法。

16. カラムまたはカートリッジに収容されている固形担体か、脱保護基工程中、1～5分間にわたって酸性またはアルカリ性媒質に浸漬された状態にあることを特徴とする請求の範囲第1項から第15項までのいずれか1項に記載の方法。

17. 塩基または酸の濃度が、0.2～2Mであることを特徴とする請求の範囲第16項に記載の方法。

18. 脱保護基剤が、固形担体そのものであることを特徴とする請求の範囲第1項から第11項までのいずれか1項に記載の方法。

19. 脱保護基工程の終了後、水、水溶液及び生理的溶液から選択した溶離液でカートリッジまたはカラムを溶離処理することと、前記溶離液がラベル化合物

物を溶液と共に流出させることと、前記溶液を回収し、必要に応じて精製、濾過または殺菌することを特徴とする請求の範囲第1項から第18項までのいずれか1項に記載の方法。

20. ラベル化合物が、2-[¹⁸F]フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース(FDG)であることを特徴とする請求の範囲第1項から第19項までのいずれか1項に記載の方法。

21. アセトニトリルに溶かしたラベル化先駆物質溶液を使用することと、前記溶液を5:1以上の比率で水または水溶液によって希釈することとを特徴とする請求の範囲第20項に記載の方法。

22. ラベル化工程の溶液を、酸溶液、好ましくは0.1~1MのHClで希釈することを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

23. 保護基を有する先駆物質が、1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-トリフルオロメタンスルホニル-β-D-マンノピラノース(TAFg)であることを特徴とする請求の範囲第1項から第22項までのいずれか1項に記載の方法。

24. 請求の範囲第1項から第23項までのいずれか1項に記載の方法に従ってラベル化される化合物を合成する装置であって、脱保護基工程を行うための固形担体を含むことを特徴とする前記装置。

25. 前記装置が、前記固形担体をも含めた使い捨て手段を含むことを特徴とする請求の範囲第24項に記載の装置。

26. 自動化されていることを特徴とする請求の範囲第23項または第24項に記載の装置。

27. ラベル化合物が、2-[¹⁸F]フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース(FDG)であることを特徴とする請求の範囲第24項から第26項までのいずれか1項に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

ラベル化化合物を合成する方法及び装置発明の対象

この発明は、例えば2-[^{18}F]フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース、一般にはフルオロ-デオキシグルコースまたはFDGと呼ばれる化合物のようなラベル化化合物（標識化合物）を合成する新しい方法に係わる。

この発明は、上記方法に基づき、合成の自動化を可能にし、場合によっては使い捨て器具を含む前記ラベル化化合物の合成装置にも係わる。

技術的背景

FDGは、核医学用の造影に最近広く利用されるようになったトレーサーである。放射性核種 ^{18}F でラベル化されているこの分子は、人体内で起こる代謝の第1段階におけるグルコースと同様に作用し、代謝の基本的メカニズムのマッピング及び量子化を可能にする。

最も広く普及しているのは、Hamacher K., Coenen H. 及びStöcklin G. がジャーナル オブ ニュクリアー メディシン (Journal of Nuclear Medicine) 27, 235 (1986) の "アミノポリエーテルを担体とする求核置換を利用した非担体付加-2-[^{18}F]フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの有効な立体特異性合成 (Efficient Stereospecific Synthesis of No-carrier-added-2-[^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucos Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution)" に

記述している、いわゆるHamacher法である。この方法に変更を加えた方法がいくつか開発され、種々の陽電子放射断層撮影 (TEP, Positron Emission Tomography) 研究機関において使用されている。

合成は、本質的には下記工程に基づいて行われる。

フッ化剤の調製

第1の工程において、例えば商品名K r y p t o f i x (K 2 . 2 . 2とも呼称される)のような“活性化剤”によって ^{18}F を活性化して、その反応性を高める。これを“相間移動剤”と呼称している文献もある。粒子加速器からの光子ビームで ^{18}O を含む水を照射することによって、例えば F^- のような放射性核種(例えば、水溶液中で H^{18}F)がまず作られる。

先駆物質のラベル化

アセトニトリル(CH_3CN)の添加及び蒸発乾固によって完全に無水化されたフッ化剤を、ラベル化基質(先駆物質)、一般的にはアセトニトリル中に溶解させた1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-トリフルオロメタンスルホニル- β -D-マンノピラノース(別名“トリフレート”)の存在中に置く。ここで置換反応が起こり、基質中のトリフルオロメタンスルホネート基が ^{18}F 原子によって置換され、その結果、2-[^{18}F]フルオロ-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-D-グルコース(テトラアセチルフルオログルコースまたはT A F gと略称)が形成される。

予備精製

T A F gがトラップされているC 1 8 “S e p - P a k (商品名)”に溶液を通すことによって試薬残留物、特にK r y p t o f i x K 2 . 2 . 2を除去する。このS e p - P a kを10 mlの0.1 M

H C lで洗浄する。2 mlのテトラヒドロフラン(T H F)によって活性物質を反応器にむかって脱離させ、反応器においてT H Fを完全に蒸発させる。

保護基除去、即ち、加水分解

先駆物質、即ち、T A F gを、その4個のアセチル基を除くことによってF D Gに変換する：これらのアセチル基は、高温の水溶液中で行われる酸性加水分解(約130℃の2 ml 1 M H C l中で15分間)によって除去される。

注射用としての調剤

得られたF D G含有溶液を、その酸性度を軽減するイオン遅滞カラムに通し、次いでアルミナ及びC 1 8 S e p - P a kに通してその他の不純物を除き、さら

にフィルタによって殺菌して注射可能な状態にする。適量のNaClを加えることによって、等張性にする。あとは、投与までの品質管理とコンディショニング処理だけである。

しかし、この方法にはいくつかの欠点があり、主な欠点は下記の通りである：

—この方法では、加熱と蒸発の工程がいくつも含まれるので約50分間を必要とし、¹⁴F半減期が110分間であるから、活性の30%が失われることになる。

—この方法を自動化するには極めて複雑な装置が必要であり、使い捨て装置を製造することは、このことによって一段と困難になる。

Mulholland G. Keithによる加水分解に関する最近の研究 “
陽イオン交換樹脂を利用するFDG合成におけるアセチル保護基の簡単、迅速な加水分解 (Simple Rapid Hydrolysis of Acetyl
yl

Protecting Groups in the FDG Synthesis
is Using Cation Exchange Resins) Nucl
. Med. Biol. Vol. 22, No. 1, pp. 19-23 (1995)
” は、1M HCl酸を同様の官能性を有する陽イオン樹脂で置換できることを明らかにした。合成開始に先立って、あらかじめ湿潤状態にしたH⁺形スルホン酸樹脂（商品名Dowex 50）を加水分解反応器に收容する。それまでの合成工程から得られたテトラアセチルフルオログルコース（TAFg）をエーテルに溶かしたものを反応器内の樹脂に加える。エーテルは、3～5分間で蒸発する。次いで、反応器を8～10分間にわたって100℃に加熱する。最後の1分間に2mlの水を樹脂に加える。反応器から抽出された溶液は、そのまま利用可能なpHが約4～5.5のFDGを含有する。

このような方法は、発明者が知る限り生体内で実施されていないのであるが、固形担体における乾燥状態で酸性の加水分解が可能であることを立証するものである。得られるFDG溶液の酸性度が極めて弱く、注射の許容限度以内であるから、もはやイオン遅滞カラムによる精製を必要としないという点が特に興味深い

しかし、Hamacherが報告した“従来方式”の加水分解法と比較して、この方法は時間の節約を達成するものではない。使用すべき試薬が1つ(1M HCl)少なくすむ代りに、加水分解反応器への樹脂注入という工程が加わり、しかも、使用に先立ってこの樹脂をコンディショニングしなければならない。この方法では、溶剤の加熱蒸発が不可欠である。

F. F ü c h t n e r 等による最近の研究 “2 [^{18}F] フ

ルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造における2-[^{18}F]-フルオロ-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-D-グルコースの塩基性加水分解 (Basic Hydrolysis of 2-[^{18}F] fluoro-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetyl-D-glucose in the Preparation of 2-[^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose) Appl. Radiat. Isot., vol. 47, No. 1, pp. 61-66 (1996))”は、通常なら酸性媒質中で行われる加水分解を、塩基性媒質中で、しかも酸性媒質の場合よりもはるかに迅速に、かつ室温で行うことができることを明らかにした。

ラベル化工程から得られる溶液を蒸発乾固処理して、ラベル化反応器壁にTAFg(及びその他の非揮発性残留物)だけを残す。(好ましくは2ml, 0.3Mの)NaOH水溶液を非加熱反応器に移す。2分後、TAFgを加水分解処理し、約80%の収率でFDGを得る。この方法の主な利点は、反応速度が酸性加水分解の場合に8~10分間であるのに対して、2分間に短縮されることにある。

しかし、室温で反応させることができるということは、実際には反応装置にとって有利なことではない。なぜなら、加水分解の前(または加水分解中)において、ラベル化工程から発生し、TAFgと共存するアセトニトリル(またはエーテル)を蒸発させるための加熱装置が必要になるからである。

発明の目的

この発明の目的は、上記問題及び欠点の解消を可能にするように改良された方

法を提供することにあり、特に：

－合成に要する時間を短縮すると共にその複雑さを軽減し、

－装置を簡単化することにある。

この発明の方法は、特に合成方法の化学収率を維持、でき得れば向上させながら、手順を簡略化することによってその自動化を容易にし、合成時間を短縮することによってその収率を高めることを目的とする。

この発明の方法及び装置の具体的な利点を、種々の実施例に基づいて以下に説明する。

発明の特徴的構成要件

この発明の方法は、適当な同位元素でラベル化され、特に（RMM、治療、診断用造影…のような）医学的分野に使用されるラベル化合物であって、官能基があらかじめ保護基によって保護されている有機基質をラベル化し、ラベル化工程後、加水分解によってその保護基を容易に除去できるようにしたラベル化合物の合成方法に係わる。

この方法は、保護基除去工程における前記保護基の除去が、カラムまたはカートリッジに收容され、保護される分子に対しては高い親和力を有し、保護を除かれる分子に対しては低い親和力を有する固形担体において直接達成されることを特徴とする。

“官能基”とは、アルコール、チオール、フェノール、チオフェノール、アミン、ケトン、アルデヒド、カルボン酸などのような基を意味する。

“保護基”とは、（保護すべき官能に応じて）アセチル、エーテル、エステル、チオエステル、チオエーテル、イミン、エナミン、アミド、カルバメート、N-アルキル、N-アリール、N-ヘテロ誘導体、セタール、アセタールなどのような基を意味する。

“カラム”または“カートリッジ”とは、クロマトグラフィに利用できるあらゆる形態の固定相パッケージであり、プラスチック製またはガラス製の容器、カラムなども含む。

これらの製品は市販されており、特にSPE（固相抽出，Solid Phase Extraction）や固相クロマトグラフに使用されている。

Hamacher法によるFDGの合成に応用されるこの発明の好ましい実施態様では、保護基除去が、ラベル化先駆物質の予備精製または改質（残留試薬の除去及びアセトニトリルの除去）に使用される固形担体のカラムまたはカートリッジにおいて直接行われる。

使用するカートリッジとして、例えば、C18，C8，tC18，NH₂、ジオール、ポリスチレンジビニルベンゼン（SDB）またはその他のポリマー相から成るものがあり、例えば下記の商品名で市販されている：

Alltech社から市販のMaxi-clean（商品名）カートリッジ：

- C18，300mgカートリッジ（Alltech No. 20922）
- C8，300mgカートリッジ（Alltech No. 20946）
- NH₂，300mgカートリッジ（Alltech No. 210040）

これらのカートリッジには、600mgのものも900mgのものもある。

Watersカートリッジ、50mg～10gのもので、具体的には：

- Sep-PakショートボディータイプのC18カートリッジ（Waters No. WAT020 515）
- Sep-Pakショートボディータイプ400mgのtC18カートリッジ（3官能性）（Waters No. WAT036 810）
- Waters OASIS HLB抽出カートリッジ。

Varianカートリッジ：

- Microbond Elut C18（整理番号1214-4002）
- Microbond Elut C8（整理番号1214-4405）
- Microbond Elut PS-SDB（整理番号1214-4011）

Macherey-Nagelカートリッジ：

- Chromabond C18 500mg（整理番号730 003）
- Chromabond Phenyl 500mg（整理番号730 08

4)

使用するカートリッジ及びカラムは、50mg～10gの固形担体を収容する。好ましい量は、200～800mgであるが、この量に制限されはしない。

この発明の場合、固形担体は順相、逆相または中間相の極性タイプである。

この発明の他の好ましい実施態様の場合、固形担体はイオン交換相タイプ、またはイオン交換相タイプと1つまたは2つ以上の順相または逆相との混合タイプである。

この発明では、固形担体が顆粒、膜、シート及び／または毛

管の形態をとることができる。

例えば、TAFgのアセチル基除去の場合、固形担体は低極性であることが好ましい。

また、先駆物質から保護基を除去する工程では、前記保護基除去を可能にするか、または促進する物質を固形担体に含浸させることが好ましい。この脱保護基剤は水溶液、特にアルカリ性水溶液か、あるいは酸性水溶液であればよい。

他の実施態様では、脱保護基剤として、固形担体そのものを作用させる。

前記アルカリ水溶液としては、NaOH溶液が好ましく、前記酸性水溶液としてはHCl溶液が好ましい。この実施態様では、脱保護基工程において、カラムまたはカートリッジ内の固形担体は1～5分間酸性またはアルカリ性溶液を含浸させたままの状態にある。また、酸性またはアルカリ性溶液中における好ましいNaOHまたはHCl濃度は、0.25～2Mである。

水性媒または少量の有機溶剤を含有する水性媒を使用した場合、固形担体によってラベル化先駆物質のトラップが効率よく行われる。したがって、(Hamacher法のラベル化工程から得られる)TAFg-アセトニトリル溶液を、溶剤1部に対して水10部以上の割合で希釈することが好ましい。希釈の割合は、5:1以上であればTAFgを確実に固定することができる。また、ラベル化溶液を酸の溶液、例えば0.1MのHClで希釈すれば、予備精製が行われる場合、これを容易にし、その効率を高めることができ、予備精製が不要なら、その他の水溶液で希釈してもよい。

混合物を固形担体を含むカラムまたはカートリッジに通し、流出させる。T A F g とその誘導体、例えば種々の部分脱アセ

チル T A F g が、担体によってトラップされる。カラムやカートリッジの容量及びこれに収容される固形担体の量は、当然のことながら T A F g 及びその誘導体の大部分をトラップするのに充分でなければならない。

次いで、カラムまたはカートリッジを中性または弱酸性の水溶液で洗浄する。この洗浄作業は、最初にカラムまたはカートリッジを通過する際に存在した微量のアセトニトリルもラベル化工程からの残留物も完全に洗い流すように行われる。

なお、0.1 M の H C l で洗浄するのは 1 例にすぎず、洗浄は、ラベル化工程に使用される試薬の種類や、カラムまたはカートリッジに通す前にラベル化溶液に添加される希釈剤の組成に応じて選択すればよい。

F D G の合成を目的とし、かつ C 1 8 タイプの担体を使用する場合、以上に述べた手順は H a m a c h e r 法とほぼ同じである。

N a O H 溶液をすばやく（数秒間で）カラムに注入する。その量は、少なくともカラムの容量と等しい。注入量がカラムの容量を超える場合、余剰分は素通りすることになる。経験に照らして、この余剰分によって無駄になる有用化合物の量は、無視できる程度である。

固形担体は、1～5 分間 N a O H 中に浸漬された状態にある。この 1～5 分間に脱保護基（加水分解）が行われる。固形担体に固定された T A F g が完全に脱アセチルされた結果が F D G であり、F D G は固形担体に対して全く親和力を持たないから、固形担体を浸す溶液中に存在することになる。試験では、0.2 M ～ 2 M の N a O H 濃度で好ましい結果が得られた（最適濃度は使用する担体によって異なる）。その他の濃度も考慮の対

象となる。即ち、N a O H を添加しなくても自然発生的に、しかも迅速に加水分解が起こる場合、担体の種類によってはゼロ濃度でもよく、従って、その後に行われる精製が簡略化される。

溶液のNaOHモル濃度とカラム容量が相俟って、カラムまたはカートリッジ中のソーダ総量を決定する。ここで問題にする最適化とは、この総量を小さくすることで次のソーダ中和（または除去）を容易にすることである。

カラムまたはカートリッジに溶液が充満していなければならない時間は、原料であるTAFgをほぼ完全に脱保護基処理するのに必要な時間である。この時間は、例えばモル濃度に依存する。

NaOH溶液を使用する代りにHCl溶液をカラムに注入しても、NaOH溶液の場合と同様に固相担体に対する脱保護基処理を行うことができる。完全な加水分解を行うためには、カラムやカートリッジを加熱しなければならない場合もある。

次いで、水、水溶液及び生理的溶液から選択した溶離液でカラムまたはカートリッジを溶離処理する。FDGは、この溶液によって溶出される。この溶液をイオン遅滞カラム、Al₂O₃、C18Sep-Pak及びフィルタなどの手段によって精製、殺菌したのち最終バイアルへ導入する。NaOHを中和するHCl溶液を使用して溶離を行えばよい（酸性加水分解の場合は逆）。この場合、イオン遅滞カラムを使用する必要はない。最終溶液を注射剤としての基準に合わせるためのpH調整及び等張化は、緩衝液を添加することによって行う。この緩衝液としては、クエン酸塩またはリン酸ナトリウムの溶液、トリスまたはその他の注射剤に許容される緩衝液を使用すればよい。

精製手段の性質及びサイズは、脱保護基（加水分解）に使用

されるソーダまたは酸の量に応じて異なることはいうまでもない。

固相カラムまたはカートリッジにおいて脱保護基を行うことの主な利点は、下記の通りである：

- －ラベル化工程以後、蒸発を行う必要がない；
- －予備精製を行うために中間的溶剤を使用する必要がない（Hamacher法ではエタノールが、Mulholland法や装置メーカーCTIやIBAの方法ではエーテルが使用される）；
- －カラムまたはカートリッジ中で行われるアルカリ性脱保護基処理は迅速であ

り、加熱を必要としない；

－脱保護基処理に反応器は不要である；

－脱保護器処理に必要な塩基（または酸）の総量は、カラムまたはカートリッジの容量にまで減らすことができ、したがって、塩基や酸の除去も簡単になる。少量の酸（または塩基）と緩衝液とを加えることによって中和させることも可能である；

－イオン遅滞カラムを使用する必要がない。

例えば加水分解によって固形担体手段、特に予備精製と共用の固形担体手段内で脱保護基処理を行うことで、合成時間を短縮し、試薬数を減らし、ラベル化合物製造装置の部品数を減らすことができる。これにより、使い捨て器具を含む自動合成装置での実施を容易にする。

この発明は、以上に述べた方法に従って 2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース (FDG) を合成する装置にも係わり、この装置では、好ましくは使い捨て器具に含まれる固形担体を脱保護基工程に使用する。前記装置は、自動化が可能である。

発明の好ましい実施形態

添付の図 1 に略示する実施態様に基づいて、この発明をさらに詳細に説明する。

例 1：多重止めコック式マニホールド及び使い捨て殺菌注射器を使用した 2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの合成

添付の模式図（図 1）に示すモジュールで行われる 2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース (FDG) の合成は下記工程を含む：

- － ^{18}O を含む水の回収、
- －フッ化剤 $[\text{K}/222]^{18}\text{F}^-$ の乾燥、
- －トリフレートのアラビ化、
- －予備精製、
- －アルカリ性媒質中の固形担体での脱保護基（加水分解）
- －注射液の調剤。

この方法は、下記使い捨て部品から成る使い捨てキット（図 1）において実施される：

部 品	商品名または 販売元	整理番号	量
5-止めコック・マニホールド (1)	P V B	888-105	2
3-止めコック・マニホールド (2)	P V B	888-103	1
注射器 2 m l (3)	Terumo	BS-02S	1
注射器 Plastipak 2 0 m l (4)	Becton- Dickinson	300134	1
注射器 Plastipak 6 0 m l (5)	Becton- Dickinson	300856	2
反応バイアル (6)	Alltech	66124	1
試薬バイアル (7)	Alltech	6655	4
剥ぎ取り式シール	Alltech	66440	1
隔 膜	Alltech	95313	1
tC18カートリッジ (8)	Waters	36810	2
中性アルミナ・カートリッジ	Waters	20510	1
SAX カートリッジ (M. PORE) (10)	Varian/3M	1214- 4023	1
フィルタ 0.22 μ m (11)	Millipore	SVGS0250S	1
真空殺菌バイアル (12)	Mallinckrodt	DRN4370	1
延 長 管	Vygon	110901	2
ニードル	B. Braun	466 579/1	1

上記システムを使用することにより、下記工程で F D G を得ることができる。

合成反応は下記工程をたどる：

1. 陰イオン樹脂を使用して [^{18}O] を含む水を回収、
2. 陰イオン樹脂の溶離により、混合物 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ に溶解した [$\text{K}^+ / 2$
22] ^{18}F 溶液の形で活性物質の回収、

3. 窒素流下での IR 加熱 (105℃) による溶剤の蒸発 (2 分間 30 秒)、
4. 1 ml CH_3CN を添加、蒸発 (2 分間 30 秒)、
5. 1 ml CH_3CN を添加、蒸発乾固 (蒸発の完了を温度プローブで検知)
6. 反応器を 70℃ まで冷却、
7. CH_3CN (1.7 ml) 中にラベル化先駆物質 (15 mg) を溶解させた溶液を添加、
8. 3 分間 95℃ に加熱 (ラベル化工程)、
9. 得られた溶液を 25 ml の水で希釈、
10. 希釈溶液を C18 カートリッジ (あらかじめ 5 ml のエタノールで、次いで 10 ml の水でコンディショニング) に通して流出、
11. カートリッジを 10 ml の 0.1 HCl 及び 10 ml の水で洗浄し、 HCl 及び水を流出、
12. 窒素流下でカートリッジを乾燥、
13. C18 カートリッジに 0.7 ml の 1.5 M NaOH を添加、
14. 室温で 1.5 分間脱保護基処理 (加水分解)、
15. 0.8 ml の 1.5 M HCl 及び 5 ml のクエン酸塩緩衝液を含む注射器中へ、5 ml の水で FDG を溶離、
16. 得られた溶液を C18 カートリッジ、中性アルミナカートリッジ及び 0.22 μm フィルタに通し、通過した溶液を殺菌バイアルに回収

[图 1]

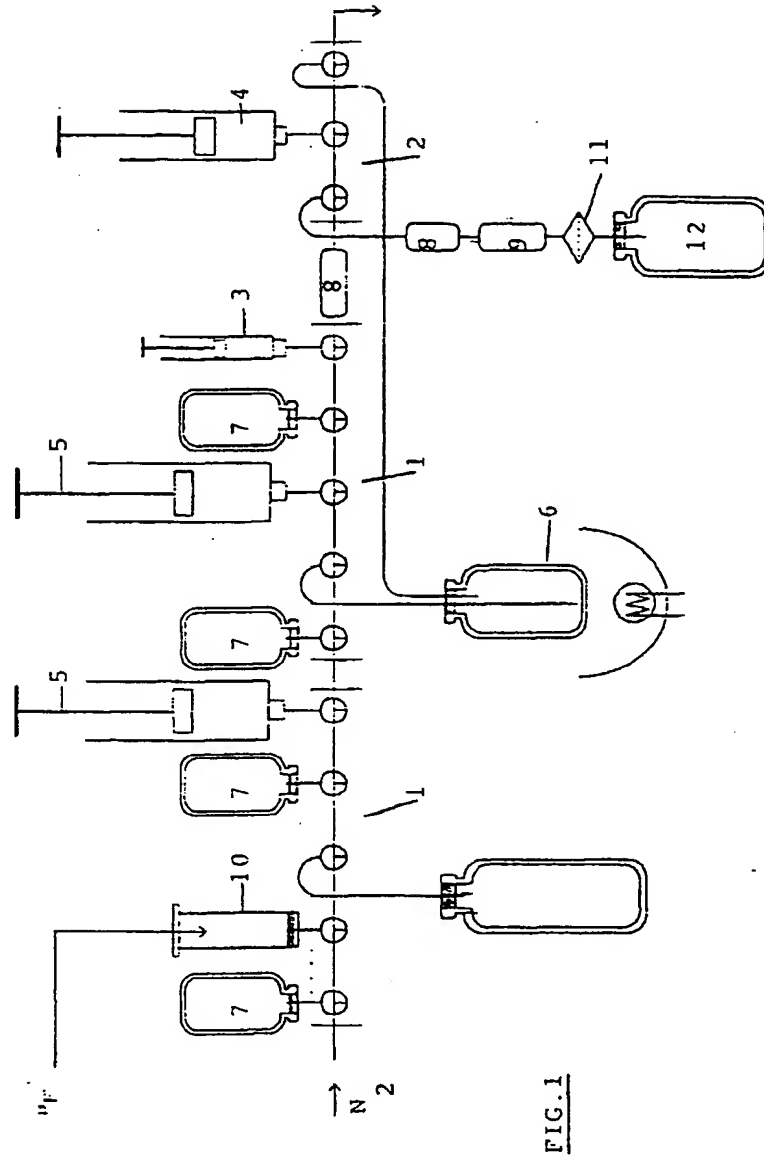


FIG. 1

[国際調査報告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/BE 97/00056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07H5/02 C07B59/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 175, no. 1, 1988, AMSTERDAM NL, pages 49-58, XP002038636 M. J. KING-MORRIS & P. B. BONDO: "Stable, isotopically substituted carbohydrates: an improved synthesis of (6-13C)aldohexoses." see the whole document	1,3-8,24
X	JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 38, no. 9, 10 April 1996, pages 809-824, XP002038637 N. MINAKAWA ET AL: "Syntheses of [2-2H]-5-ethynyl-1-(beta-D-ribofuranosyl)i midazole-4-carboxamide and 5-ethynyl-1-([5-3H]-beta-D-ribofuranosyl)i midazole-4-carboxamide (EICAR)" see the whole document	1,3-7,24

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 1997

Date of mailing of the international search report

05.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2240 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreno, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/BE 97/00056

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>NUCL. MED. BIOL., vol. 17, no. 3, 1990, pages 273-279, XP000676335 S. A. TOORONGIAN ET AL: "Routine production of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin." see abstract</p>	1-8,24
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 394 (C-631), 31 August 1989 & JP 01 139591 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 1 June 1989, see abstract</p>	1,3-8,24
A	<p>EP 0 588 480 A (GEN ELECTRIC) 23 March 1994 see the whole document</p>	1,24
A	<p>WO 94 21653 A (GEN ELECTRIC) 29 September 1994</p>	1,24
A	<p>THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 27, no. 2, February 1986, pages 235-238, XP000675995 K. HAMACHER ET AL: "Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution." cited in the application see the whole document</p>	1,24
A	<p>INT. J. APPL. RADIAT. ISOT., vol. 34, no. 6, 1983, pages 893-896, XP000676201 M. DIKSIC & D. JOLLY: "New high-yield synthesis of 18F-labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose." see the whole document</p>	1,24
A	<p>JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 25, no. 7, 1988, pages 721-729, XP000675934 T. HARADAHIRA ET AL: "A new synthesis of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-galactose using [18F]fluoride ion." see the whole document</p>	1,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/BE 97/00056

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0588480 A	23-03-94	US 5264570 A	23-11-93
		CA 2101623 A	15-04-95
		JP 6157572 A	03-06-94

WO 9421653 A	29-09-94	EP 0641350 A	08-03-95
		JP 7507813 T	31-08-95
		US 5436325 A	25-07-95

フロントページの続き

- (72)発明者 ダムハウト フィリップ エー.
ベルギー国, ペ-4032 シェネー, リュ
デ ロリゾン 10
- (72)発明者 モンクルス ミシエル
ベルギー国, ペ-7050 ユルピセ, リュ
デ ラ センテネーレ 60
- (72)発明者 ファン ナーメン ヨン イェー.
ベルギー国, ペ-9500 ヘラルドスベル
ヘン, カスタンイエストラート 27
- (72)発明者 ムレネールス エリック
ベルギー国, ペ-1480 トゥビゼ, リュ
デ フレール ファンベリンヘン 64
- (72)発明者 モレル ジャン-リュック エー.
ベルギー国, ペ-1050 ブリュッセル, リ
ュ ランフレイ 29
- (72)発明者 レメール クリスチャン エフ.
ベルギー国, ペ-4432 アルール, アレー
デ フェルディール 7
- (72)発明者 リュクセン アンドレ
ベルギー国, ペ-4560 オクイール, リュ
ティエール デ ロー 4
- (72)発明者 ローリセラ ベンジャミン ペー.
ベルギー国, ペ-4430 アンス, リュ デ
14 フェルヘス 61

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.